

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozial-Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H. Valentin

Die adrenocorticale Funktion, eine Determinante der Silikose-Entwicklung?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Elsbeth Szadkowski
aus
Düsseldorf

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Wetterer
Referent: Prof. Dr. H. Valentin

Tag der mündlichen Prüfung: 10.6.1968

Die adrenocorticale Funktion, eine Determinante der Silikoseentwicklung?*

D. SZADKOWSKI und E. SZADKOWSKI

Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Erlangen—Nürnberg

(Direktor: Prof. Dr. med. H. VALENTIN)

Klinik für Berufskrankheiten, Bad Reichenhall

(Chefarzt: Medizinaldirektor Dr. med. J. KANN)

Eingegangen am 1. Juni 1968

The Adrenocortical Function, a Determinative Factor in the Formation of Silicosis?

Summary. The influence of the adrenocortical system on silicosis-formation has been investigated. For that purpose the 17-OHCS-elimination was determined in 452 male patients with the same occupational dust-exposition. From these 124 patients showed a silicosis III, 110 a silicosis II, and 112 a silicosis I; the rest with 106 patients had no pneumoconiotic alterations. The different rates of 17-OHCS-elimination in these four groups were: 3.39 ± 1.46 mg/d, 3.88 ± 2.05 mg/d, 4.04 ± 2.20 mg/d, and 4.23 ± 1.95 mg/d respectively. The differences between the groups with silicosis III and without silicosis ($p < 0.01$) or else with silicosis I ($p < 0.05$) are statistically significant. With regard to the decisive literature an impairing influence of a diminished 17-OHCS-elimination on silicosis-formation is supposed.

Zusammenfassung. Die Silikose ist noch immer die häufigste Berufskrankheit. Es besteht bisher keine einheitliche Meinung darüber, ob der Quarzgehalt eines Staubes, seine inhalierte Menge und spezielle industrielle Gegebenheiten allein maßgebend sind für die Ausprägung einer Silikose. Zusätzliche dispositionelle Faktoren werden diskutiert. Eine umfangreiche Literatur zu dieser Frage wird einleitend referiert.

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob Einflüsse des Nebennierenrinden-Systems auf die Entwicklung der Silikose objektivierbar sind. Dazu wurden 452 männliche Patienten aus staubgefährdeten Berufen hinsichtlich ihrer 17-Hydroxycorticosteroidausscheidung untersucht. Die Corticosteroidbestimmungen erfolgten photometrisch in Anlehnung an die Methode von REDDY (1952) (Porter-Silber-Chromogene). Alle Patienten litten an einem chronischen unspezifischen respiratorischen Syndrom und wiesen ein im Mittel gleiches Alter auf.

Trotz einer durchschnittlich gleichlangen Staubexposition hatte sich nur bei einem Teil der Patienten ($n=124$) eine Silikose III entwickelt, während andere eine röntgenologisch unterschiedliche Ausprägung der Pneumokoniose (I. und II. Grades) aufwiesen. Bei dem Rest ($n=106$) der Untersuchten ließen sich silikotische Veränderungen nicht nachweisen (Vergleichskollektiv). Entsprechend

* Diese Arbeit wurde ermöglicht durch die finanzielle Unterstützung der Berufsgenossenschaft der keramischen und Glas-Industrie, Würzburg. Insbesondere ihrem Hauptgeschäftsführer, Herrn Dr. PITTROFF, sei herzlich gedankt.

den röntgenologischen Stadien der Silikose fand sich eine graduell unterschiedliche Steroidausscheidungsrate. Der höchste Mittelwert ergab sich im Vergleichskollektiv ($4,23 \pm 1,95$ mg/d), der niedrigste in der Gruppe mit einer Silikose III ($3,29 \pm 1,46$ mg/d). Die Differenzen sind statistisch signifikant.

Aus den Ergebnissen wird auf eine relative Nebennierenrinden-Unterfunktion geschlossen. Unter Berücksichtigung der maßgeblichen Literatur darf ein verschlimmernder Einfluß der verminderten Steroidausscheidung auf die Ausprägung einer silikotischen Lungenfibrose angenommen werden. Die präventiv-medizinische Bedeutung einer Austestung der Funktionsreserven des Nebennierenrinden-Systems im Einzelfall wird hervorgehoben.

Ätiologie und Pathogenese der trotz intensiver gewerbehygienischer Maßnahmen noch immer häufigsten Berufskrankheit, der Silikose (WAGNER und KÖRNER, 1967), sind klinisch, pathologisch-anatomisch, sowie tierexperimentell und teilweise auch biochemisch eingehend untersucht. Die Kausalität des Siliciumdioxids für die Silikoseentstehung ist gesichert, die Korngröße des inhalierten quarzhaltigen Staubes muß für eine silikogene Wirkung unter 8μ liegen. Dabei werden nach gegenwärtigen Vorstellungen im Rahmen der Kontakttheorie den Siliciumdioxid-Kristallen katalytische (THOMAS und STÖBER, 1968) und damit cytopathogene Eigenschaften zugesprochen, die evtl. immunologische Vorgänge auslösen (VIGLIANI und PERNIS, 1961, 1963). Quarzgehalt eines Staubes, inhalierte Menge und industrielle Gegebenheiten beeinflussen entscheidend Entwicklungsgeschwindigkeit und Schweregrad einer Pneumokoniose.

In der sehr umfangreichen Literatur zu dieser Berufskrankheit wird jedoch keine einheitliche Meinung darüber vertreten, ob diese exogenen Faktoren für die Ausprägung des Krankheitsbildes allein entscheidend sind. Die sich nach oft nur sehr kurzer Exposition entwickelnden „akuten Silikosen“ (z. B. UEHLINGER, 1950; SEPKE, 1956; DECROIX und MATTOSSY, 1959; SEPKE und KAHLE, 1958; MILIJC und MILETIC, 1961; SAILER, 1961; MICHEL und MORRIS, 1964) ließen sich nicht immer durch die Art der Staubbelastung erklären, besonders wenn sich dieses Krankheitsbild erst viele Jahre nach Beendigung der staubgefährdeten Tätigkeit schnell progredient entwickelte (FRITZE, 1967). Nach eigenen Erfahrungen können hierbei Pneumonien oder Lungentuberkulosen auslösend wirken (VALENTIN, 1968). Auch trotz gleichartiger und gleichlanger Staubexposition, oft am gleichen Arbeitsplatz, sind immer wieder große individuelle Schwankungen in der Entwicklung einer Silikose beschrieben worden (BRANDT, 1961). Schon frühzeitig sind daher endogene, das Entstehen einer Silikose beeinflussende Faktoren vermutet worden (SIEGMUND, 1959; WINKLER, 1951; MOSINGER, 1958; MILAROV, 1959; FRITZE, 1960, 1967; LOB, 1963; SEPKE, 1963), ohne daß diese zunächst näher definiert werden konnten.

Wenn auch die Ergebnisse der Arbeiten von SCHLIPKÖTER u. Mitarb. (1960, 1961, 1962, 1963, 1966) die Behandlung einer manifesten Silikose mit Polyvinylpyridin-N-oxyd in greifbare Nähe rücken, so könnte doch eine nähere Determinierung dispositioneller Faktoren eine wesentliche präventiv-medizinische Bedeutung erlangen. Beobachtungen der Anthropologie, Parallelitäten der Epidemiologie von Silikose und chronischer Polyarthrit und insbesondere die Ergebnisse vereinzelter Untersuchungen von 17-Ketosteroid- und Gonadotropin-Ausscheidungen bei Silikotikern lassen einen hormonalen Charakter dieser Disposition vermuten. Unter diesen Aspekten soll in der vorliegenden Arbeit der Frage einer Beeinflussung der Silikose-Entstehung durch den Funktionszustand des adrenalen Regelkreises (LEHNERT, 1967) — gemessen an der 17-Hydroxycorticosteroid-Ausscheidung unter Basisbedingungen — nachgegangen werden.

Dispositionelle Faktoren der Silikose

Anthropologische Untersuchungen

In der älteren Literatur wurde zunächst rein deskriptiv über familiäre Häufungen frühzeitiger und schwerer Silikosen (LOCHTKEMPER, 1935; SCHILLING, 1935; GEISLER, 1937; WINTERER, 1941; THEVENOUX, 1950) bzw. über eine gleiche Entwicklungsgeschwindigkeit bei Familienangehörigen (JAKOB, 1959; FELDMANN, 1960) berichtet. Der ähnliche Verlauf einer Silikose eineiiger Zwillinge und die unterschiedliche Ausprägung bei zweieiigen Zwillingen deutete ebenfalls auf das Vorliegen einer familiären Disposition hin (ZORN, 1949; EHRHARDT, 1954; PARRISUS und IM BRAHM (1954).

Während LOCHTKEMPER (1935) und GEISLER (1937) keine besondere Erkrankungsbereitschaft einzelner Konstitutionstypen nachweisen konnten, fanden ICKERT (1931), LALÓN LASSERE (1941) und BECKMANN (1951) den asthenisch-leptosomen Habitus für die Entwicklung einer Silikose besonders prädisponiert. Auch PATSCH (1961) sah unter den Patienten seiner Silikoseklinik auffallend viele Astheniker, die zudem bei einer kleinen Sella turcica Zeichen einer hypophysären Unterfunktion aufwiesen. Dieser Typ zeigte einen langsam progredienten Verlauf der Pneumokoniose mit frühzeitiger cardiorespiratorischer Insuffizienz. Pykniker mit breiter Sella und Symptomen einer hypophysären Überfunktion vertrugen Staubarbeit besser. Entwickelte sich bei ihnen jedoch eine Silikose, so kam es häufiger zu schwereren Krankheitsbildern als bei den Asthenikern, worauf schon 1954 KRÜGER und SCHLOMKA aufmerksam gemacht hatten.

Über den Einfluß von Alter und Geschlecht auf die Entwicklung einer Silikose ist bisher nur wenig bekannt. Nach BRANDT (1961) seien Frauen anfälliger. Mit zunehmendem Eintrittsalter in die Staubarbeit komme es häufiger und nach kürzerer Exposition zum Auftreten einer Silikose (SAYERS, 1933; BRANDT, 1961).

Staubelimination

OTTO (1958, 1963) sieht die Individualität der Silikoseentstehung in einer unterschiedlichen Leistungsfähigkeit der oberen Luftwege hinsichtlich der Verhinderung einer Staubpassage in die Lungen, während NORVIT (1959) die Eliminationsfähigkeit über das Lymphgefäßsystem in den Vordergrund rückt. KLOSTERKÖTTER und EINBRODT (1965) konnten demgegenüber in umfangreichen Tier-

versuchen nachweisen, daß nur inerte Stäube überwiegend auf dem Bronchialwege eliminiert werden. Kristalline SiO_2 -Stäube penetrieren dagegen auf Grund ihrer cytopathogenen Wirkung bevorzugt in das Lungeninterstitium. Danach würde eine unterschiedliche Elimination weniger individuellen Einflüssen unterliegen, sondern hauptsächlich von der Staubqualität abhängen.

Zusammenhänge von Silikose und chronischer Polyarthrit

1950 hatte COLINET über eine akut verlaufende Silikose bei gleichzeitig bestehender Polyarthrit berichtet. CAPLAN vermutete 1953 einen ursächlichen Zusammenhang beider Erkrankungen. Auf Grund größerer statistischer Erhebungen konnte in den folgenden Jahren festgestellt werden, daß die Zahl der Erkrankungen an Polyarthrit bei Silikotikern höher liegt als bei der Durchschnittsbevölkerung und mit der Schwere der Silikose zunimmt (Silikose I 0,3%, Silikose III 1,25%) (BAADER, 1954; PETRY, 1954; DICKMANS und FRITZE, 1959). WORTH (1955) konnte diese Beobachtungen nicht bestätigen. Nach den Angaben von CAPLAN (1953), MIALl (1955), DICKMANS und FRITZE (1959) sowie TICHY und BÖHME (1963) sind bei 30—35% aller Silikotiker mit gleichzeitig bestehender chronischer Polyarthrit abweichend von der sonst üblichen Morphologie röntgenologisch pulmonale Rundherde nachweisbar. MARTIN und FALLET (1953), SCHEPERS (1954), KRAUS und MÜLLER (1955), SEPKE (1957), MORGAN (1961), CHATGIDAKIS und THERON (1961), MOESCHLIN (1964) und SNOEK (1964) legten entsprechende Einzelbeobachtungen vor. Andererseits sind aber auch zahlreiche Fälle von Rundherdsilikosen ohne eine objektivierbare Polyarthrit bekannt geworden (KRAUS und MÜLLER, 1955; WORTH, 1955; BALL, 1955; KANTOR und MORROW, 1958; DICKMANS und FRITZE, 1959; DICKMANS, 1960; FRITZE, 1960, 1961; MIEHLKE u. Mitarb., 1960; NICOD, 1961; TICHY und BÖHME, 1963). Messungen an der Ultrazentrifuge ergaben eine Identität des bei chronischer Polyarthrit nachweisbaren Rheumafaktors — einem Makroglobulin des Sedimentationskoeffizienten von 22 S — mit dem bei Rundherdsilikosen gefundenen (MIEHLKE u. Mitarb., 1960; SCHROEDER u. Mitarb., 1962). GOUGH u. Mitarb. (1955) und CAPLAN u. Mitarb. (1958) wiesen histologisch in den pulmonalen Rundherden zentrale kollagene Nekrosen nach. In Verbindung mit den serologischen Ergebnissen nehmen VIGLIANI und PERNIS (1963) sowie EYQUEM u. Mitarb. (1965) an, daß es sich bei diesen Rundherden um lokale Präcipitationen des Rheumafaktors mit Gammaglobulin handelt, das auch beim normalen silikotischen Knötchen 60% der hyalinen Substanz ausmacht (VIGLIANI, 1956; VIGLIANI und PERNIS, 1961, 1963). Dabei entspricht die Aminosäuren-Sequenz der nicht-kollagenen Eiweiße derjenigen der Serum-Gammaglobuline (PERNIS und GISHLANDI, 1956), deren Fraktion bei Silikosen meist erhöht ist (VALENTIN u. Mitarb., 1959). Klinisch werden die bei einer chronischen Polyarthrit auftretenden Silikosen immer wieder als auffallend schwer verlaufend beschrieben (COLINET, 1953; CLERENS, 1953; SCHMIDT, 1958; FELLMANN u. Mitarb., 1958; MAKIOKA, 1958). Andererseits ist durch die Untersuchungen von KELLY und ELY (1960) bekannt, daß sowohl der 17-Hydroxycorticosteroid-Spiegel im Blut als auch die Ausscheidung dieser Nebennierenrinden-Hormone im Urin bei rheumatischen Erkrankungen vermindert sind. Daher erscheint die Annahme nicht abwegig, daß auch die Entwicklung normaler Silikosen den Einflüssen hormoneller Faktoren unterliegt.

Hormonelle Faktoren

RAULE und GRISLER (1950, 1951) fanden bei 70% der untersuchten Silikotiker einen pathologischen Thorn-Test. In über 50% ihrer Fälle bestand eine verminderte

17-Ketosteroidausscheidung im Urin. Diese Nebennierenrinden-Insuffizienz sahen RAULE (1952) sowie RAULE und GOBBI (1952) auf Grund einer später nachgewiesenen verringerten Gonadotropin-Ausscheidung als hypophysären Ursprung an. THÄRIGEN berichtete über eine bessere Übereinstimmung der 17-Ketosteroidausscheidung und des Thorn-Tests mit der Minderung der Erwerbsfähigkeit durch eine Silikose als mit deren röntgenologischem Stadium (Tabelle 1).

Untersuchungsgut und Methodik

Auswahl der Probanden und durchgeführte Untersuchungen

Zu den hier vorgelegten Untersuchungen wurden über den Zeitraum eines Jahres alle männlichen Patienten der Klinik für Berufskrankheiten in Bad Reichenhall herangezogen. Es handelte sich bei den Patienten um Werkstätige der Porzellan-Industrie, aus Betrieben der Grob- und Feinkeramik, der Produktion feuerfester Steine und um Bergleute. Die stationäre Aufnahme erfolgte im Rahmen eines klinischen Heilverfahrens wegen unspezifischer Erkrankungen der Atemwege allein (Vergleichskollektiv) oder in Kombination mit einer unterschiedlich stark ausgeprägten Silikose. Alter, Dauer der Staubexposition und röntgenologisches Stadium der Silikose bei den 452 Untersuchten zeigt Tabelle 2.

Tabelle 1. *Ausscheidung der 17-Ketosteroide in Abhängigkeit von der Minderung der Erwerbsfähigkeit wegen Silikose (THÄRIGEN, 1965)*

Minderung der Erwerbsfähigkeit (%)	17-Ketosteroidausscheidung im Urin (mg/d)
0—20	> 21
20—30	17—19
40—60	11—14
70 und mehr	< 10

Tabelle 2. *Aufstellung der untersuchten 452 männlichen Patienten mit einem chronischen unspezifischen respiratorischen Syndrom*

Gruppe	Silikosegrad	n	Alter (Jahre)		Staubexposition (Jahre)	
			$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
1	Keine Silikose	106	53,9	8,6	21,0	9,8
2	Silikose I	112	56,1	7,6	27,2	10,6
3	Silikose II	110	55,9	7,5	26,5	9,7
4	Silikose III	124	55,1	8,8	23,2	8,9

Neben anamnestischen und klinischen Erhebungen sowie Röntgenaufnahmen des Thorax wurde bei diesen Kollektiven die Basisausscheidung der 17-Hydroxycorticosteroide im Urin bestimmt.

Bestimmung der totalen 17,21-Dihydroxy-20-Ketosteroide (17-OHCS) im Harn

Prinzip der Methode. Die Bestimmung der totalen 17-OHCS im 24 Std-Harn erfolgte in einer eigenen Modifikation der von REDDY u. Mitarb. (1952) angegebenen

Methode unter Verwendung der Phenylhydrazin-Farbreaktion nach PORTER und SILBER (1950).

Steroide mit einer Dihydroxyaceton-Seitenkette bilden mit Phenylhydrazin gelb gefärbte Hydrazone und können so quantitativ erfaßt werden (PORTER und SILBER, 1950). Die als Porter-Silber-Chromogene bestimmten Nebennierenrinden-Steroide sind nach HÜBENER und STAIB (1965) Cortisol, Cortison, Cortexolon, Dihydrocortisol, Dihydrocortison, Tetrahydrocortisol und Tetrahydrocortison. Dabei machen die Tetrahydroverbindungen mit 29,7 bzw. 50,0% den Hauptanteil aus (NEHER, 1958). Eine Hydrolyse zum Aufschluß der im Harn in Glucuronid- bzw. Sulfatbindung vorliegenden Steroidconjugate kann durch Extraktion mit Butanol umgangen werden (REDDY u. Mitarb., 1952). Mitextrahierte Steroidkarbonsäuren und Phenolkörper lassen sich durch Waschen des Extrakts mit Natronlauge eliminieren. Die trotz mehrfacher Destillation im Butanol enthaltenen Verunreinigungen können die Farbreaktion jedoch nicht reproduzierbar beeinflussen. Daher wurde der Butanol-Extrakt im Vakuum zur Trockene gebracht und der Rückstand mit dem Farbagens aufgenommen. Da die Porter-Silber-Reaktion auch in der gewählten Modifikation durch die Verwendung verschiedener Medikamente unkontrollierbar gestört werden kann (RARTOPOULO u. Mitarb., 1959), wurden den Patienten 3 Tage vor der Bestimmung keine Medikamente verabreicht.

Reagentien. 1. n-Butanol für Chromatographie, Merck 9628.

2. Natriumsulfat anhydric. p.a., Merck 6649.

3. n/10 Natronlauge p.a., Merck 9961/0001.

4. Phenylhydrazin-hydrochlorid p.a., Merck 7253, in Äthanol abs. p.a. (Merck 972) umkristallisiert.

5. Äthanolische Schwefelsäure: Aqua dest. 190 ml; Schwefelsäure konz. p.a. (Merck 731) 310 ml; Äthanol abs. p.a. (Merck 972) 250 ml.

6. Phenylhydrazin-Schwefelsäure-Reagens: Phenylhydrazin (4) 21,3 mg; Äthanol-Schwefelsäure (5) 50 ml.

Analysengang. 10 ml der Harntagesmenge wurden zur Vermeidung einer Emulgierung mit ca. 3 g Natriumsulfat gesättigt und bei pH 1,5 mit 10 ml Butanol 5 min extrahiert. Der mit 5 ml n/10 Natronlauge gewaschene Butanolextrakt wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat (ca. 2 g) getrocknet. Für Doppelbestimmungen wurden 2mal je 1 ml des Butanolextrakts unter Vakuum im Wasserbad (60° C) zur Trockene gebracht, mit Phenylhydrazin-Schwefelsäure-Reagens aufgenommen und 30 min bei 60° C inkubiert. Mit einem Leerwert (Rückstand von 1 ml Butanol) und einem Standard (10 µg Cortisol/ml Butanol) wurde in gleicher Weise verfahren. Entsprechende Blindwerte ergaben sich durch Aufnahme der Rückstände mit äthanolischer Schwefelsäure.

Endpunktbestimmung. Die Messung der Analysen gegen einen Blindwert erfolgte am Photometer Eppendorf (Fa. Netheler und Hinz) bei 405 nm in 1 cm Schichtdicke. Die durch den Leerwert korrigierte Analysenextinktion wurde durch die Extinktion des Standards dividiert, und nach Multiplikation mit der Harntagesmenge in ml ergab sich die 17-OHCS-Ausscheidung (mg) pro Tag.

Statistische Auswertung. Die statistische Aufarbeitung des Materials erfolgte in Anlehnung an OSTLE (1966) und WEBER (1967). Neben der Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen wurden die 17-OHCS-Tagesausscheidungen der einzelnen Gruppen varianzanalytisch im Dunnett-Test verglichen. Ihre Beeinflussung durch Lebensalter und Dauer der Staubexposition wurde durch Regressionsanalysen geprüft, wobei die Linearität der Regressionsgeraden wiederum varianzanalytisch gesichert werden konnte.

Ergebnisse

Die in den einzelnen Teilkollektiven bestimmten mittleren Tagesausscheidungen der 17-Hydroxycorticosteroide sind mit ihren Standardabweichungen in Tabelle 3 zusammengefaßt. Die tägliche 17-OHCS-Ausscheidung im Harn der 124 Patienten, bei denen es nach einer mittleren Staubexposition von 23,2 Jahren zur Ausbildung einer Silikose III gekommen war, betrug im Mittel 3,39 mg/d. Sie war damit deutlich geringer als die des Vergleichskollektivs (4,23 mg/d), bei dem sich trotz einer mittleren Staubexposition von 21,0 Jahren röntgenologisch keine silikotischen Veränderungen nachweisen ließen. Die Hormonausscheidungs-raten der Patienten mit einer Silikose I (4,04 mg/d) bzw. Silikose II (3,88 mg/d) lagen abgestuft dazwischen (Abb. 1).

Tabelle 3. Mittelwerte und Standardabweichungen der 17-OHCS-Tagesausscheidungen der 452 untersuchten Patienten

Gruppe	Silikosegrad	n	Alter (Jahre)		Staubexposition (Jahre)		17-OHCS (mg/d)	
			$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
1	Keine Silikose	106	53,9	8,6	21,0	9,8	4,23	1,95
2	Silikose I	112	56,1	7,6	27,2	10,6	4,04	2,20
3	Silikose II	110	55,9	7,5	26,5	9,7	3,88	2,05
4	Silikose III	124	55,1	8,8	23,2	8,9	3,39	1,46

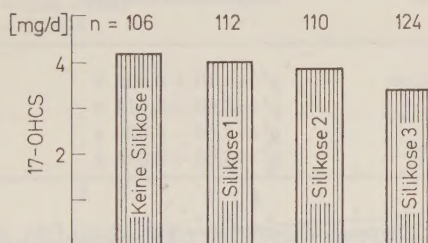


Abb. 1. Mittlere Tagesausscheidungen der 17-OHCS in den untersuchten Kollektiven

Diskussion

Es liegt zunächst nahe, die unterschiedliche Ausprägung der silikotischen Veränderungen in den Gruppen 1—4 (vgl. Tabelle 3) ursächlich auf eine verschieden lange staubgefährliche Arbeit zurückzuführen. Ein Vergleich der mittleren Staubexpositionen bei den Patienten mit einer Silikose III und ohne pneumokoniotische Veränderungen im *t*-Test nach

STUDENT läßt diese Interpretation jedoch nicht zu ($t = 1,7839$). Die Patienten, bei denen es zur Ausbildung einer Silikose I gekommen war, hatten sogar statistisch hochsignifikant länger ($t = 3,1505$, $p < 0,01$) eine silikogene Tätigkeit verrichtet als die mit einer Silikose III. Ebenso wie bei den Untersuchungen von BRANDT (1961) kann also das Ausmaß der Silikoseentwicklung in den hier explorierten Kollektiven nicht einer unterschiedlichen Staubexposition zur Last gelegt werden.

Nach den Ergebnissen der vorgelegten Nebennierenrinden-Hormonbestimmungen gehen die röntgenologischen Stadien der Silikose einher mit einer graduell parallelen Verminderung der 17-OHCS-Tagesausscheidungen (vgl. Abb. 1).

Diese Differenzen in den täglichen Steroideliminationsraten sind varianzanalytisch gesichert ($F = 3,1787$, $p < 0,05$) und erwiesen sich beim Vergleich (Dunnett-Test) der Patienten mit einer Silikose III einerseits und der ohne Silikose ($t = 3,1159$, $p < 0,01$) bzw. derjenigen mit einer Silikose I ($t = 2,4529$, $p < 0,05$) andererseits als statistisch signifikant. Auch sie lassen sich nach dem oben Dargelegten nicht durch eine unterschiedlich lange silikogene Exposition erklären. Das wird noch deutlicher durch die Ergebnisse einer Regressionsanalyse (Tabelle 4), bei der sich Korrelations- und Regressionskoeffizienten statistisch nicht signifikant von Null unterscheiden.

Tabelle 4. *Korrelation der Staubexposition mit der 17-OHCS-Tagesausscheidung in den untersuchten Gruppen*

Gruppe	Silikosegrad	Regressionsfunktion	Korrelationskoeffizient
1	Keine Silikose	$y' = 4,10 + 0,006 x$	$r = 0,0298$
2	Silikose I	$y' = 3,66 + 0,014 x$	$r = 0,0686$
3	Silikose II	$y' = 4,66 - 0,029 x$	$r = -0,1378$
4	Silikose III	$y' = 3,05 + 0,015 x$	$r = 0,0906$

Auf Grund der Regressionsgeraden (Abb. 2 und 3), deren Linearität varianzanalytisch mit $F = 0,7313$ gesichert ist, kann somit ausgeschlossen werden, daß sich die Steroidtagesausscheidung mit zunehmender Staubexposition ändert.

Ähnliches gilt für Einflüsse des Lebensalters, obwohl die normale Ausscheidung der 17-OHCS einen charakteristischen Altersverlauf aufweist (Abb. 4).

Die Altersverteilung der hier untersuchten Kollektive liegt jedoch in dem weitgehend horizontalen Schenkel dieser Kurve, so daß regressions- bzw. korrelationsanalytisch (Tabelle 5) eine stochastische Altersabhängigkeit nicht nachweisbar war (Abb. 5 und 6).

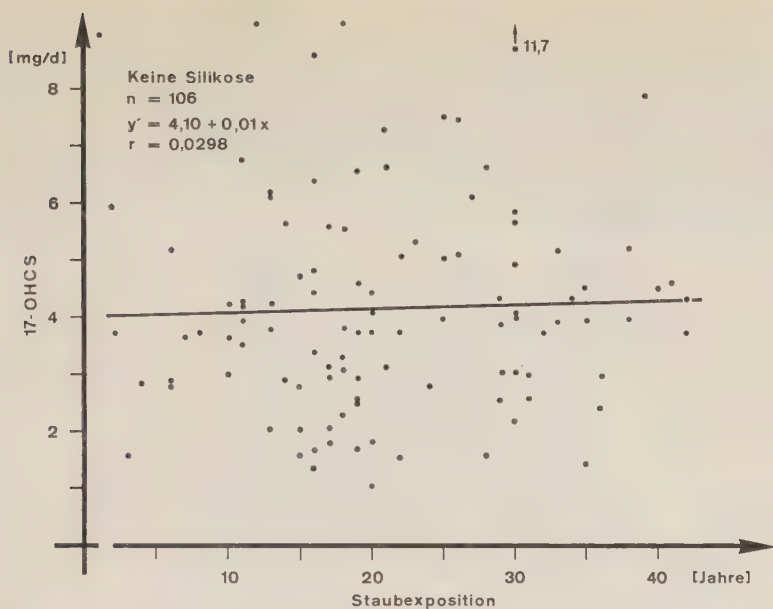


Abb. 2. Punkte-Korrelationsdiagramm der 17-OHCS-Tagesausscheidung in Abhängigkeit von der Staubexposition bei dem Kollektiv ohne Silikose

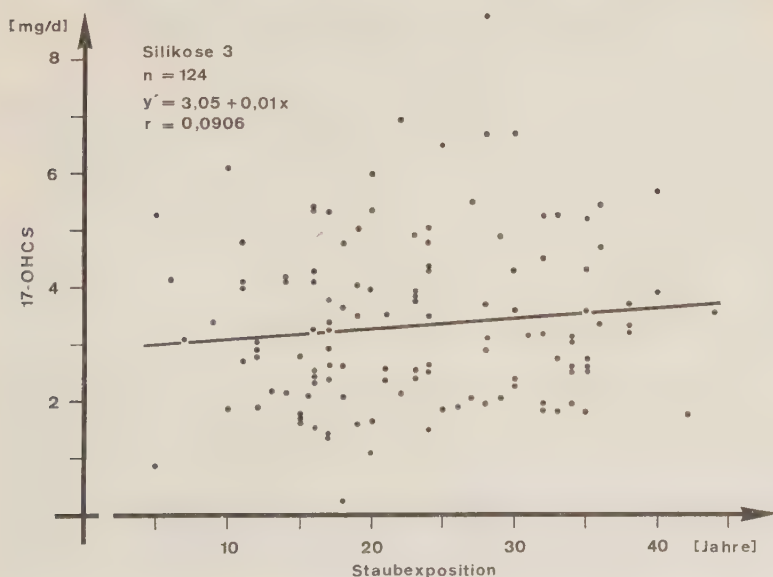


Abb. 3. Punkte-Korrelationsdiagramm der 17-OHCS-Tagesausscheidung in Abhängigkeit von der Staubexposition bei dem Kollektiv mit einer Silikose III

Damit entsprechen die hier vorgelegten Ergebnisse denen THÄRIGENS (1965), der für die analoge Verminderung der 17-Ketosteroidausscheidung seiner Silikotiker (Tabelle 1) ebenfalls keine Abhängigkeit von Alter oder Dauer der Staubexposition beobachten konnte. Auch wiesen CAPEZZUTO und STILO (1964) bei 12 Personen, die lange Zeit silikogen gefährdet waren ohne an Silikose zu erkranken, eine normale Nebennierenrinden-Funktion nach.

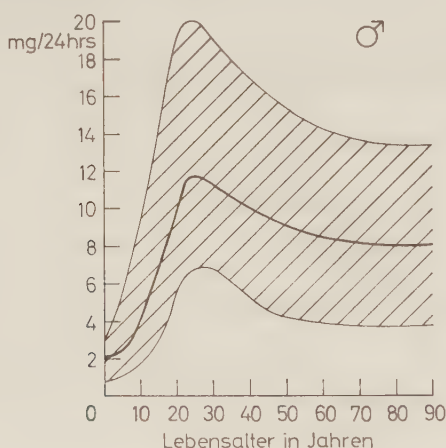


Abb. 4. Normbereich der täglichen Ausscheidungsraten der 17-OHCS in Abhängigkeit vom Lebensalter (HÜBENER, STAIB, 1965)

Tabelle 5. Korrelation des Lebensalters mit der 17-OHCS-Tagesausscheidung in den untersuchten Gruppen

Gruppe	Silikosegrad	Regressionsfunktion	Korrelationskoeffizient
1	Keine Silikose	$y' = 6,64 - 0,045 x$	$r = -0,1977$
2	Silikose I	$y' = 4,49 - 0,008 x$	$r = -0,0279$
3	Silikose II	$y' = 3,32 + 0,010 x$	$r = 0,0379$
4	Silikose III	$y' = 2,13 + 0,023 x$	$r = 0,1384$

WELLER (1965) fand bei Patienten mit chronischem unspezifischem respiratorischem Syndrom eine Steroidausscheidung, die um etwa 50% unter der Gesunder lag. Dies erklärt die Tatsache, daß in den hier untersuchten Gruppen — auch der ohne Silikose — die Hormonausscheidungsraten sich generell an der unteren Normgrenze bewegten, die nach RAFTOPOULO u. Mitarb. (1959) für die nach REDDY bestimmten Porter-Silber-Chromogene 3 mg/d beträgt. Eine absolute — primäre oder sekundäre — Nebennierenrinden-Insuffizienz läßt sich somit, bezogen auf die Gesamtheit der Kollektive, nicht objektivieren. Die

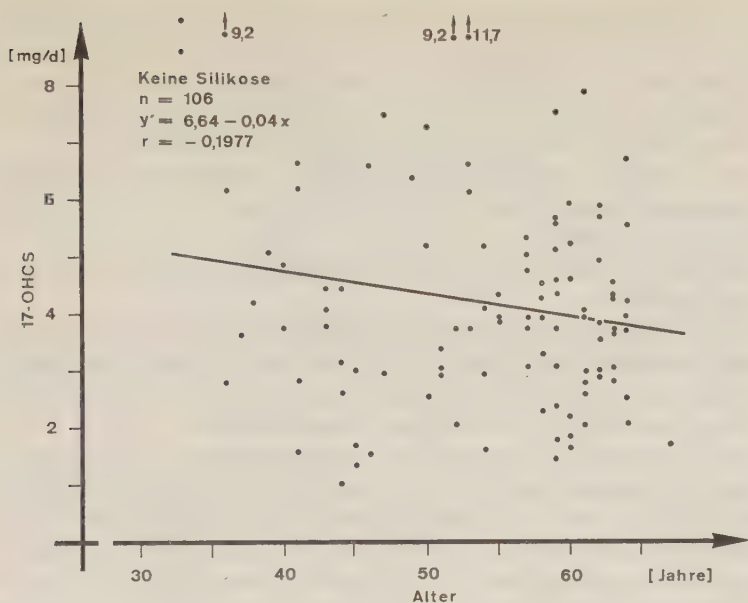


Abb. 5. Punkte-Korrelationsdiagramm der 17-OHCS-Tagesausscheidung in Abhängigkeit vom Lebensalter bei dem Kollektiv ohne Silikose

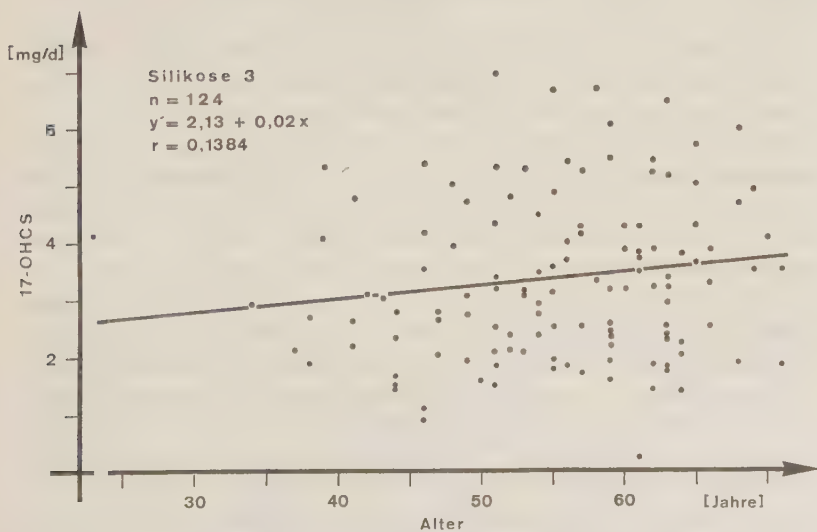


Abb. 6. Punkte-Korrelationsdiagramm der 17-OHCS-Tagesausscheidung in Abhängigkeit vom Lebensalter bei dem Kollektiv mit einer Silikose III

Ergebnisse legen jedoch die Annahme einer in den einzelnen Gruppen unterschiedlich stark ausgeprägten *relativen* Nebennierenrinden-Unterfunktion nahe, die sich also nur unter Belastungen manifestiert. Die zur Sicherung dieser Überlegungen erforderlichen Funktionsprüfungen würden auch eine Aussage im Einzelfall präzisieren helfen.

Zur kausalen Interpretation der dem Silikosegrad unter Basisbedingungen äquivalenten Steroid-Minderausscheidung sind 2 Möglichkeiten zu diskutieren:

1. Die Probanden litten primär unter einer relativen Nebennierenrinden-Insuffizienz,

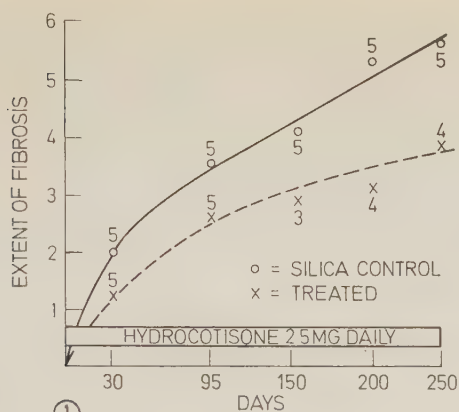
2. die Entwicklung der silikotischen Lungenparenchymveränderungen bedeutet eine Belastung und schließlich eine Überforderung der Nebennierenrinden-Funktion, so daß die verminderte 17-OHCS-Ausscheidung als Folge der Silikose anzusehen wäre.

Im letzteren Falle müßte die unterschiedliche Ausprägung der Silikose in anderen, mit der hier geübten Methodik nicht faßbaren Ursachen zu suchen sein. Eine Entscheidung zwischen beiden Erklärungen ist durch die hier präsentierten Ergebnisse nicht gegeben. Die Frage, ob die verminderte 17-OHCS-Ausscheidung Folge oder Ursache der Silikoseentwicklung sei, ließe sich sicher klären durch Längsschnittuntersuchungen mit Hormonbestimmungen von der Einstellungsuntersuchung bis zum Nachweis einer Silikose. Derartige prospektive Programme sind jedoch sehr aufwendig und müßten sich entsprechend der im allgemeinen langsamen Entwicklung einer Silikose über mehrere Jahrzehnte erstrecken.

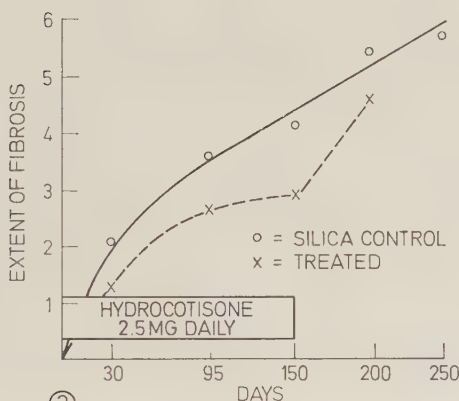
Berücksichtigt man jedoch die zu Teilfragen dieser Problemstellung in der bisherigen Literatur vorliegenden Beobachtungen, so läßt sich die erste Interpretationsmöglichkeit hinreichend begründen.

Die von RAULE (1952) nachgewiesene Verminderung der Gonadotropinausscheidung im Urin von Patienten mit verschiedengradiger Silikose deutet in Verbindung mit der bei Silikotikern häufig zu findenden auffallend kleinen Sella turcica (PATSCHEK, 1961) auf eine hypophysäre Funktionsminderung hin. Wäre diese zurückzuführen auf eine Überforderung des adrenalen Regelkreises (LEHNERT, 1967) durch die Silikose, so dürfte es lediglich zu einer verringerten Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons kommen, nicht aber auch des Gonadotropins.

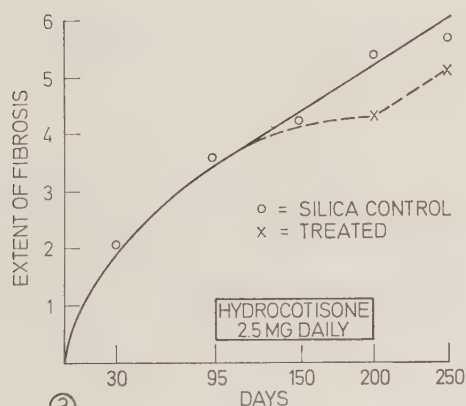
Ferner dürfen die zahlreichen Versuche nicht unerwähnt bleiben, durch Applikation von Nebennierenrinden-Hormonen bzw. deren Derivaten oder ACTH eine günstige Wirkung auf die Entwicklung einer Silikose zu erzielen. POLICARD und TUCHMANN-DUPLESSIS (1951, 1952), CURRAN (1952), HARRISON u. Mitarb. (1952), MAGAREY und GOUGH (1952a und b), MARENGHI und ROTA (1953), STACY und KING (1954), KING u. Mitarb. (1955), VYSCOCIL (1956), MICHALOVA (1957)



①



②



③

Abb. 7. Einfluß einer Behandlung mit Hydrocortison (2,5 mg/d) auf das Ausmaß einer silikotischen Fibrosierung bei Mäusen (TALLEY, BURROWS, 1963)

sowie LUHR (1963) sahen tierexperimentell unter derartiger Medikation einen geringeren Schweregrad der entstehenden silikotischen Veränderungen. Als deren Ursachen wurden eine Verzögerung der Staubphagocytose, verminderte Fibroblastentätigkeit (RAGAN, 1950; SCHEINBERG, 1951) und geringere Kollagenbildung beobachtet. Abb. 7 demonstriert die hemmende Wirkung von Hydrocortison auf die Ausbildung der silikotischen Fibrosierung bei Mäusen (TALLEY und BURROWS, 1963), die sich histologisch in einem Verbleiben der silikotischen Veränderungen auf einem „Stadium der entzündlichen Reaktion“ manifestierte.

WEBER (1960) sowie DINISCHIOTU u. Mitarb. (1961) beschrieben die röntgenologische Besserung einer Silikose bei 50 bzw. 12 Patienten, die sie ca. 3 Jahre mit Cortison behandelt hatten. Die Berichte anderer Autoren über subjektive Erleichterungen oder Normalisierung lungenfunktionsanalytischer Werte können hier nicht berücksichtigt werden, da die Cortisongaben nur kurzfristig (maximal 2 Monate) erfolgten und es sich z.T. nur um Einzelfälle handelte (KENNEDY u. Mitarb., 1951; KENNEDY, 1954; SLAVIERO und GAFFURI, 1957; REALE u. Mitarb., 1956; NIZINSKI, 1958; CASULA u. Mitarb., 1965). Insgesamt darf aber den Nebennierenrinden-Steroiden eine protektive Wirkung hinsichtlich der Silikoseentwicklung zugesprochen werden. Daher erscheint die Annahme nicht unberechtigt, daß eine primär verminderte 17-OHCS-Ausscheidung die Ausprägung einer Silikose verschlimmert und demnach als deren Teilursache zu werten ist. In diesem Zusammenhang wird auf die mittlere Graphik der Abb. 7 verwiesen, die eine Zunahme der silikotischen Fibrosierung nach Absetzen der Hydrocortisongaben erkennen läßt.

Trotz der zitierten therapeutischen Erfolge sollten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht zu einer Behandlung der Silikose mit Nebennierenrinden-Hormonen verleiten. Ihre notwendigerweise jahrelange Applikation beinhaltet zwangsläufig das Auftreten von Nebenwirkungen mit unter Umständen wenig harmlosen Konsequenzen. Präventiv-medizinisch könnte jedoch im Rahmen von Einstellungsuntersuchungen der Ausschluß von Personen mit einer latenten Nebennierenrinden-Hypophyseninsuffizienz von Staubarbeit Bedeutung erlangen. Voraussetzung für diese im Einzelfall zu treffende Entscheidung wäre eine Austestung der Funktionsreserven des Nebennierenrinden-Systems durch ACTH-Belastung in entsprechenden Kollektiven.

Literatur

- BAADER, E. W.: Silikoarthritis. *Z. Rheumaforsch.* **13**, 258 (1954).
BALL, J.: Differential agglutination test in rheumatoid arthritis complicated by pneumoconiosis. *Ann. rheum. Dis.* **14**, 159 (1955).

- BECKMANN, H.: Konstitution und Silikose, Beitr. zur Silikose-Forschung. Ber. med.-wiss. Arbeitstagg ü. Silikose. S. 103, Bochum, 1951.
- BRANDT, A.: Die individuelle Disposition zur Silikose. Z. ges. Hyg. **7**, 331 (1961).
- CAPEZZUTO, A., e R. STILO: L'ascorbinemia e il surrene in minatori non silicotici ma esposti da lungo tempo a rischio specifico. Folia med. (Napoli) **47**, 36 (1964).
- CAPLAN, A.: Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. Thorax **8**, 29 (1953).
- E. D. H. COWEN, and J. GOUGH: Rheumatoid pneumoconiosis in a Foundry worker. Thorax **13**, 181 (1958).
- CASULA, D., G. P. NISSARDI, P. AROMANDO, E. MAXIA, L. MELIS, R. SANNA RANDACCIO, F. SANNA RANDACCIO e P. L. TORRAZZA: Sugli effetti del trattamento cortisonico prolungato nella silicosi polmonare. Folia med. (Napoli) **48**, 614 (1965).
- CHATGIDAKIS, C. B., and C. P. THERON: Rheumatoide pneumokoniose (Caplan-syndrom). Arch. environm. Hlth. **2**, 397 (1961).
- CLERENS, J.: Silicose pulmonaire et rhumatisme ou syndrome de Colinet-Caplan. Arch. belges Méd. Soc. **11**, 336 (1953).
- COLINET, E.: Acta physiother. rheum. belg. **4**, 185 (1950).
- Polyarthrite chronique évolutive et silicose pulmonaire. Acta physiother. rheum. belg. **8**, 36 (1953).
- CURRAN, R. C.: The effect of cortisone on the reaction of the mouse peritoneum to quartz. Brit. J. exp. Path. **33**, 82 (1952).
- DECROIX, G., u. Y. MATOSSY: Akute Silikose nach vier Monate dauernder Expositionszeit. Arch. Mal. prof. **20**, 254 (1959).
- DICKMANS, H.: Rundherdpneumokoniose bei Bergleuten. Med. Welt, 1276 (1960).
- , u. E. FRITZE: Das Caplan-Syndrom. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **65**, 411 (1959).
- DINISCHIOTU, G. T., L. PILAT, B. NESTORESCU, N. MUICA, R. LILLIS, O. CRACIUM, A. ROVENTA u. S. GUGULANU: Die Behandlung der „akuten“ Silikose mit Kortikosteroiden. Münch. med. Wschr. **103**, 1305 (1961).
- DUNNETT, C. W.: Zit. bei. B. OSTLE.
- EHRHARDT, W.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag Parrisius und Im Brahm, 2. Intern. Staublungentag, Münster 1953. In: Die Staublungenerkrankungen, Bd. II, Darmstadt: Steinkopff 1954.
- EYQUEM, A., et CH. GUYOTJEANNIN: Pathogénie immunologique de la silicose. Path. et Biol. **13**, 428 (1965).
- FELDMANN, A.: Zur familiären Disposition zur Silikose. Zbl. Arbeitsmed. **10**, 229 (1960).
- FELLMANN, N., H. ALPSTÄG u. M. DEL BUONO: Polyarthritits und Silikose. Z. Rheumaforsch. **17**, 217 (1958).
- FRITZE, E.: Silikose-Probleme. Med. Welt, 1246 (1960).
- Die Silikose. Dtsch. med. J. **12**, 209 (1961).
- Manifestation einer schnell progredienten Pneumokoniose 15 Jahre nach 30tägiger und „wenig gefährdender“ Staubeexposition. Med. Klin. **62**, 210 (1967).
- GEISLER, E.: Die Bedeutung der konstitutionellen Disposition für die Erlangung einer schweren Staublungenerkrankung und die Auswirkung dieses Faktors auch in sozialer Beziehung. Konst.-Wehrpath. H. **41** (1937).
- GOUGH, J., D. RIVERS, and R. M. E. SEAL: Pathological studies of modified pneumoconiosis in coalminers with rheumatoid arthritis (Caplan's syndrome). Thorax **10**, 9 (1955).
- HARRISON, C. V., E. J. KING, J. C. DALE, and R. SICHEL: The effect of cortisone on experimental silicosis. Brit. J. industr. Med. **9**, 1965 (1952).

- HÜBENER, H. J., u. W. H. STAIB: Biochemie der Nebennierenrinden-Hormone. Stuttgart: Thieme 1965.
- ICKERT, F.: Über die Disposition zur Staublunge, zur Staublunge mit Tuberkulose und zur Staublungentuberkulose. *Z. Tuberk.* **60**, 134 (1931).
- JAKOB, G.: Zur familiären Disposition zur Silikose. *Zbl. Arbeitsmed.* **9**, 15 (1959).
- JALÓN LASSERE, R.: Nuestra experiencia sobre la silicosis y silico-tuberculosis en los mineros de carbón. *Rev. exp. tbc.* **10**, 379 (1941).
- KANTOR, M., and CH. S. MORROW: Caplan's syndrome, a perplexing pneumoconiosis with rheumatoid arthritis. *Amer. Rev. Tuberc.* **78**, 274 (1958).
- KELLEY, V. C., and R. S. ELY: Production and metabolism of adrenocorticosteroids in connective tissue disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **86**, 1115 (1960).
- KENNEDY, B. J., J. A. P. PARE, K. K. PUMP, J. C. BECK, L. G. JOHNSON, N. B. EPSTEIN, E. H. VENNING, and J. S. L. BROWNE: Effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on beryllium granulomatosis and silicosis. *Amer. J. Med.* **10**, 134 (1951).
- KENNDY, M. C. S.: Cortisone in pneumoconiosis with and without reversible bronchoconstriction. *Lancet* **19541**, 77.
- KING, E. J., C. V. HARRISON, and D. ATTYGALLE: Effect of cortisone on established silicotic fibrosis in lungs of rats. *Brit. J. industr. Med.* **12**, 228 (1955).
- KLOSTERKÖTTER, W., u. H. J. EINBRODT: Quantitative tierexperimentelle Untersuchungen über den Abtransport von Staub aus den Lungen in die regionalen Lymphknoten. *Arch. Hyg. (Berl.)* **149**, 367 (1965).
- KRAUSS, E., u. W. MÜLLER: Zum Caplan-Syndrom. *Medizinische* **1**, 965 (1955).
- KRÜGER, P. D., u. G. SCHLOMKA: Untersuchungen über die Bedeutung der Konstitution für die Erkrankungsbereitschaft an Silikose. *Z. ges. inn. Med.* **9**, 176 (1954).
- LEHNERT, G., u. I. MEININGER: Kybernetische Probleme der Arbeitsmedizin. II. Der adrenale Regelkreis unter körperlicher Belastung. *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* **23**, 364 (1967).
- LOB, M.: La silicose. Hypothèses et réalités actuelles. *Schweiz. med. Wschr.* **93**, 639 (1963).
- LOCHTKEMPER, J.: Familiäre Disposition zur Silikose. *Ärztl. Sachverst.* **41**, 174 (1935).
- LUHR, H. G.: Beziehungen der von der Hypophyse beeinflussten somatotropen und thyreotropen Hormone zur Bindegewebsbildung bzw. zur Entwicklung einer Silikose. *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* **20**, 217 (1963).
- MARGAREY, F. R., and J. GOUGH: The effect of cortisone on the reaction to quartz in the peritoneal cavity. *Brit. J. exp. Path.* **33**, 76 (1952a)
- — The effect of cortisone on experimental intraperitoneal silicotic nodules. *Brit. J. exp. Path.* **33**, 510 (1952b).
- MAKIOKA, S.: Bericht über einen Fall von Silikoarthritis. *Rodokagaku* **34**, 9 (1958).
- MARENGHI, B., e L. ROTA: Effetti del cortisone sulla silicosi sperimentale del ratto. *Med. d. lavoro* **44**, 383 (1953).
- MARTIN, E., et G. H. FALLET: Pneumopathies chroniques et rhumatisme. *Schweiz. med. Wschr.* **83**, 776 (1953).
- MIALL, W. E.: Rheumatoid arthritis in males. *Ann. rheum. Dis.* **14**, 105 (1955).
- MICHALOVA, C.: Concerning the pathogenesis and experimental therapy of silicosis of the lungs from the point of view of neurohumoral regulation. *Pracov. Lék.* **9**, 397 (1957).
- MICHEL, R. D., and J. F. MORRIS: Acute silicosis. *Arch. intern. Med.* **113**, 850 (1964).

- MIEHLKE, K., H. DICKMANS u. E. FRITZE: Serologische Beziehungen zwischen chronischer Polyarthrit und Silikose. *Z. Rheumaforsch.* **19**, 176 (1960).
- MILAROV, E.: Über den neuroendokrinen Status der Silikotiker und der staub-exponierten Arbeiter. *Z. ärztl. Fortbild.* **59**, 860 (1965).
- MILUJIC, B., u. V. MILETIC: Über zwei Silikosefälle mit rascher Entwicklung. *Med. d. Lavoro* **52**, 161 (1961).
- MOESCHLIN, S.: Klinische Demonstrationen: Differentialdiagnostisch interessante chronische Lungeninfiltrate. *Schweiz. med. Wschr.* **94**, 1228 (1964).
- MORGAN, W. K. C.: Caplan's syndrome (an interesting clinico-pathological occurrence). *Ann. intern. Med.* **55**, 667 (1961).
- MOSINGER, M.: Eine pathogenetische Erklärung der Silikose; die Rolle des neuro-ergonalen Systems. *Arch. Mal. prof.* **19**, 356 (1958).
- NEHER, R.: In: H. SOBOTKA, C. P. STEWART, *Advanc. clin. Med.*, p. 127. New York and London 1958. *Zit. nach HÜBENER u. STAIB.*
- NICOD, J. L., et A. REYMOND: Courts empoissierages et silicose pseudo-tumorale. *Schweiz. med. Wschr.* **91**, 745 (1961).
- NIZINSKI, S.: The value of adrenocorticotrophic hormone in the treatment of silicosis and silico-tuberculosis. *Gružlica* **26**, 407 (1958).
- NORVIT, L.: Individuelle Disposition für Silikose. (Lymphogene Lungenreinigung und Tuberkulose.) *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* **17**, 463 (1959).
- OSTLE, B.: Statistics in research. Ames, Iowa: The Iowa State University Press 1966.
- OTTO, H.: Die Beziehungen der Lungenstaubmenge zum anatomischen Schweregrad der Silikose bei Porzellanarbeitern. *Schriftenreihe „Berufskrankheiten in der keramischen und Glas-Industrie“* H. 3, 1958.
- Morphologie und pathologisch-anatomische Begutachtung der Silikose. Würzburg: G. Grasser, 1963.
- PARRISIUS, W., u. K. IM BRAHM: Steinstaublunge bei Zwillingspaaren. In: *Die Staublungenerkrankungen*, Bd. II. Darmstadt: Steinkopff 1954.
- PATSCH, J.: Konstitution und Silikose. *Wien. med. Wschr.* **111**, 443 (1961).
- PERNIS, B., e E. GHISLANDI: Studi clinico-biologici sullo ialino della silicosi. *Med. d. Lavoro* **47**, 460 (1956).
- PETRY, H.: Silikose und Polyarthrit. *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* **13**, 221 (1954).
- POLICARD, A., et H. TUCHMANN-DUPLESSIS: Influence de l'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH) sur la dissémination dans l'organisme des particules dans le péritoine. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **232**, 1888 (1951).
- — Action de l'acetate de cortisone sur le granulome expérimental du rat. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **146**, 1535 (1952).
- PORTER, C. C., and R. H. SILBER: A quantitative color reaction for cortisone and related 17, 21-dihydroxy-20-ketosteroids. *J. biol. Chem.* **185**, 201 (1950).
- RAFTOPOULOU, R., H. J. STAUDINGER u. L. WEISSBECKER: *Clin. chim. Acta* **4**, 463 (1959). *Zit. nach HÜBENER u. STAIB.*
- RAGAN, C., E. L. HOWES, C. M. PLOTZ, K. MEYER, J. W. BLUNT, and R. LATTES: Effect of ACTH and cortisone on connective tissue. *Bull. N.Y. Acad. Med.* **26**, 251 (1950).
- RAULE, A.: La depressione cortinica nei silicotici: considerazioni critiche e rilievi clinici. *Med. d. Lavoro* **43**, 315 (1952).
- , e A. GOBBI: Il dosaggio biologico delle gonadostimoline preipofisarie nell'urina dei silicotici. *Med. d. Lavoro* **43**, 129 (1952).
- , e R. GRISLER: La funzionalità corticesurrenale nei silicotici. *Med. d. Lavoro* **41**, 243 (1950).
- — Sui valori dell'androgenuria nei silicotici. *Med. d. Lavoro* **42**, 337 (1951).

- REALE, M., A. GARAVENTA, G. PAOLI e G. COSTA: Prednisone e prednisolone medicazione antireattiva elettiva della tubercolosi polmonare. *Minerva med.* **1**, 1764 (1956).
- REDDY, W. J., D. JENKINS, and G. W. THORN: *Metabolism* **1**, 511 (1952). Zit. nach HÜBENER u. STAIB.
- SAILER, S.: Klinischer Beitrag zum Problem der akuten Silikose. *Wien. klin. Wschr.* **73**, 156 (1961).
- SAYERS, R. R.: The clinical manifestations of silicosis. *Amer. med. Ass.* **101**, 580 (1933).
- SCHENBERG, S. R., and H. C. SALTZSTEIN: Effect of cortisone and corticotrophin (ACTH) on intraabdominal adhesions. *Arch. Surg.* **63**, 413 (1951).
- SCHEPERS, G. W. H.: Rheuma-Lunge. *Industr. Med. Surg.* **23**, 374 (1954).
- SCHILLING, C.: Untersuchungen über Staublungenerkrankungen bei Arbeitern des Schauinsland-Bergwerkes. *Fortschr. Röntgenstr.* **52**, 33 (1935).
- SCHLIPKÖTER, H. W.: Die Prophylaxe der Silikose und die Behandlung der Staublungenerkrankungen. In: Aktuelle Probleme der Staublungenforschung. Stuttgart: Thieme 1962.
- Neue therapeutische Möglichkeiten bei Staublungenerkrankungen. *Zbl. Arbeitsmed.* **16**, 221 (1966).
- , u. A. BROCKHAUS: Die Wirkung von Polyvinylpyridin auf die experimentelle Silikose. *Dtsch. med. Wschr.* **85**, 920 (1960).
- Die Hemmung der experimentellen Silikose durch subcutane Verabreichung von Polyvinylpyridin-N-Oxyd. *Klin. Wschr.* **39**, 1182 (1961).
- R. DOLGNER u. A. BROCKHAUS: Ein Beitrag zur Therapie der experimentellen Silikose. *Dtsch. med. Wschr.* **88**, 1895 (1963).
- SCHMIDT, H. J.: Beitrag zum Problem der Silikoarthritis (Caplan-Syndrom). *Helv. med. Acta* **25**, 289 (1958).
- SCHROEDER, W., E. C. FRANKLIN, and C. McEWEN: Rheumatoid factors in patients with round nodular fibrosis of the lung in the absence of rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* **5**, 10 (1962).
- SEPKE, G.: Schwere Silikosen nach kurzfristiger Staubexposition. *Tuberk.-Arzt* **10**, 102 (1956).
- Die tumoröse Silikose bei Polyarthritis rheumatica. *Tuberk.-Arzt* **11**, 154 (1957).
- Lungenverknöcherungen bei Silikose. *M Schr. Tuberk.-Bekämpf.* **103** (1963).
- , u. S. KAHLE: Akute Silikosen im Erzbergbau. In: Staublungenerkrankungen. Bericht über die arbeitsmed. Tagg. i. Erfurt, Sept. 1956, Leipzig 1958.
- SIEGMUND, H.: Das Schicksal der Lunge und der Atemwege nach Aufnahme verschiedener Staubarten. Sammelbericht über den Staublungenkongreß in Münster, 1949. Darmstadt: Steinkopff 1950.
- SLAVIERO, A., e E. GAFFURI: Effetti del prednisone sella silikosi polmonare. *Minerva med.* **48**, 1522 (1957).
- SNOEK, W. TH., TH. RAAB en A. C. APPELMAN: Silicose na primair chronisch reuma (syndroom van Caplan). *Ned. T. Geneesk.* **109**, 11 (1965).
- STACY, B. D., and E. J. KING: Silica and collagen in the lungs of silicotic rats treated with cortisone. *Brit. J. industr. Med.* **11**, 192 (1954).
- TALLEY, R. C., and B. BURROWS: Effect of hydrocortisone on experimental silicotic nodule. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **112**, 119 (1963).
- THÄRIGEN, CH.: Zit. bei MILAROV.
- THEVENOUX, A.: Etude statistique de quelques facteurs influant sur le déterminisme de la pneumoconiose des houillers. *Rev. méd. min.* **3**, 167 (1950).
- THOMAS, K., u. W. STÖBER: Zur Silikose-Entstehung. *Naturwissenschaften* **55**, 22 (1968).

- TICHY, H., u. A. BÖHME: Zur Serologie der Silikose mit und ohne Polyarthrit. Z. Rheumaforsch. **22**, 89 (1963).
- UEHLINGER, E.: Die akute Silikose. In: Die Staublungenerkrankungen, Bd. I. Darmstadt: Steinkopff 1950.
- VALENTIN, H.: Persönliche Mitteilung 1968.
- N. LICHUS u. G. ZERLETT: Über das Verhalten der Lipoproteide und Proteine des Blutes bei der Silikose. Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **17**, 227 (1959).
- VIGLIANI, E. C.: Biochemisch-biophysikalischer Beitrag zur Kenntnis des hyalinen Gewebes der Silikose. Zbl. Arbeitsmed. **6**, 253 (1956).
- , and B. PERNIS: The pathogenesis of silicosis: A Review. Bull. Hyg. (Lond.) **36**, 1 (1961).
- Immunological aspects of silicosis. Adv. Tuberc. Res. **12**, 230 (1963).
- VYSCOCIL, J.: Der Einfluß von ACTH, Insulin, der Kombination beider und Salicyl auf die Entwicklung des silikotischen Granuloms bei Kaninchen. Pracov. Lék. **8**, 245 (1956).
- WAGNER, R., u. O. KÖRNER: Die geschichtliche Entwicklung der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten mit statistischen Zusammenstellungen aus den Jahren 1925 bis 1966. Z. Arbeitsschutz H. **12**, 1 (1967).
- WEBER, E.: Grundriß der Biologischen Statistik. Stuttgart: Fischer 1967.
- WEBER, M.: ACTH and Cortisone in the treatment of lung silicosis. Pol. Arch. Med. wewnet. **30**, 6 (1960).
- WELLER, H. H.: Bijnierschorsactiviteit bij CARA (Asthma). Onderzoek naar de corticosteron en cortisol spiegel in het bloed. Groningen: Van Gorcum & Comp. N.V. 1965.
- WINKLER, A.: Zur Frage nach der Herausnahme aus der Arbeit vor kieselsäurehaltigem Staub. Zugleich ein Beitrag zur Frühdiagnostik der Silikose. Beitr. Klin. Tuberk. **105**, 584 (1951).
- WINTERER, R.: Ergebnisse der Reihenuntersuchungen über Silikose bei Arbeitern des Schuainsland-Bergwerkes. Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **10**, 24 (1941).
- WORTH, G.: Silikose-Symposium in Bochum 1955. Sonderbd. Beitr. Silikose-Forsch. **95** (1955).
- ZORN, O.: Ergebnisse einer zwölfjährigen Gesteinshauerkontrolle im westfälischen Kohlenrevier. Beitr. Silikose-Forsch. H. **2**, 1 (1949).

Dr. D. SZADKOWSKI

Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
8520 Erlangen, Schillerstraße 25

Lebenslauf:

Am 4.10.1937 wurde ich als Tochter des Architekten Wilhelm Neyses und seiner Ehefrau Maria, geb. Willems, in Düsseldorf geboren. 1943 erfolgte die Einschulung in Honnef/Sieg. Nach 4 Volksschuljahren besuchte ich ab 1948 die Realschule in Herrem. 1950 siedelten meine Eltern nach Köln über, so daß ich danach das Neusprachliche Mädchengymnasium "Liebfrauen-schule" in Köln-Lindenthal besuchte. Dort legte ich am 16.3.1957 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1957 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Albertus-Magnus-Universität zu Köln. Nach 5 vorklinischen Semestern legte ich dort am 24.10.1959 die ärztliche Vorprüfung ab und bestand nach weiteren 6 klinischen Semestern vor dem Prüfungsausschuß der Medizinischen Fakultät in Köln am 12.2.1963 das medizinische Staatsexamen mit der Gesamtnote "gut".

Seit dem 22.6.1961 bin ich mit Herrn Dr.med.Dieter Szadkowski verheiratet. Durch einen Stellungswechsel meines Mannes an die Klinik für Berufskrankheiten in Bad Reichenhall bedingt, absolvierte ich meine Medizinalassistentenzeit im Städtischen Krankenhaus Bad Reichenhall, im Kreiskrankenhaus Berchtesgaden und im Kinderkrankenhaus Felicitas in Berchtesgaden. Dort arbeitete ich auch nach meiner Bestallung als Arzt vom 1.7.1965 bis 31.12.1966. Anschließend war ich von Februar bis August 1967 am Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg tätig. Seit September 1967 bin ich als Assistenzärztin an der Universitäts-Kinderklinik beschäftigt, um mich zur Fachärztin für Kinderkrankheiten weiter auszubilden.

